

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΗ:

ΤΟ ΠΑΡΟΝ SPC (ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ) ΑΠΟΤΕΛΟΥΣΕ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΡΑΠΕΜΠΤΙΚΟ ΓΙΑ ΔΙΑΙΤΗΣΙΑ. ΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ ΗΤΑΝ ΤΟΤΕ ΕΓΚΥΡΑ.

ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΕΚΤΟΤΕ ΕΛΕΓΧΘΕΙ Η ΕΝΗΜΕΡΩΘΕΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ ΚΑΙ ΕΠΟΜΕΝΩΣ ΠΙΘΑΝΑ ΝΑ ΜΗΝ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΕΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΤΑ ΤΡΕΧΟΝΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fluconazol Tiefenbacher 50 mg σκληρή κάψουλα
Fluconazol Tiefenbacher 100 mg σκληρή κάψουλα
Fluconazol Tiefenbacher 150 mg σκληρή κάψουλα
Fluconazol Tiefenbacher 200 mg σκληρή κάψουλα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε κάψουλα περιέχει 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg φλουκοναζόλη.
Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρή κάψουλα

Fluconazol 50 mg γαλάζια/ λευκή κάψουλα μέγεθος '4'
Fluconazol 100 mg σκούρα μπλε /λευκή κάψουλα μέγεθος '2'
Fluconazol 150 mg γαλάζια /γαλάζια κάψουλα μέγεθος '1'
Fluconazol 200 mg πορφυρή /λευκή κάψουλα μέγεθος '0'

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Οξεία και υποτροπιάζουσα κολπική μονιλίαση (καντιντίαση), όταν θεωρείται κατάλληλη η συστηματική θεραπεία.

Μυκητιασικές λοιμώξεις του δέρματος, οι οποίες οφείλονται σε δακτυλιοειδής τριχοφυτία του σώματος/ βουβωνική τριχοφυτία/ επιδερμόφυτα που έχουν ταυτοποιηθεί άμεσα μικροσκοπικά και/ ή δια μέσου θετικής καλλιέργειας, όπου και η συστηματική θεραπεία θα πρέπει να διεξάγεται προσεκτικά, σύμφωνα με αυτή.

Μονιλιάσεις βλεννογόνων. Αυτές περιλαμβάνουν τις στοματοφαρυγγικές, οισοφαγικές, βλεννογονοδερματικές και μη διηθητικές βρογχοπνευμονικές μονιλιάσεις και τη μονιλίαση του ουροποιητικού συστήματος σε ασθενείς με βλάβη της ανοσοποιητικής λειτουργίας.

Συστηματική μονιλίαση (καντινταιμία, διάχυτη εν τω βάθι μονιλίαση, περιτονίτιδα) σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς.

Πρόληψη των εν τω βάθι εξορμούμενων μονιλιάσεων (ιδιαίτερα *Candida albicans*), σε συνδυασμό με μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών.

Οξεία κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα των ενηλίκων. Οι φυσιολογικοί ξενιστές και οι ασθενείς που πάσχουν από AIDS, ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων ή άλλες περιπτώσεις ανοσοκαταστολής θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία.

Το Fluconazol r μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποστηρικτική αγωγή για την πρόληψη υποτροπών κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς πάσχοντες από AIDS.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την κατάλληλη χρήση των αντιμυκητιασικών σκευασμάτων. Όλες οι ενδείξεις δεν είναι εφαρμόσιμες σε παιδιατρικούς ασθενείς, για λεπτομέρειες βλέπε την παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η καθημερινή δόση εξαρτάται από το είδος και τη βαρύτητα της μυκητιασικής λοίμωξης. Στη θεραπεία των λοιμώξεων όπου απαιτείται πολλαπλή δοσολογία, πρέπει να συνεχίζεται η χορήγηση μέχρι οι κλινικοί παράμετροι ή τα εργαστηριακά αποτελέσματα δείξουν, ότι η ενεργή μυκητιασική λοίμωξη βρίσκεται σε ύφεση. Μία ανεπαρκή θεραπευτική περίοδο μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή της ενεργής λοίμωξης.

Σε εξάρτηση από τη βαρύτητα της νόσου και την κλινική κατάσταση των ασθενών είναι δυνατό να απαιτείται η ενδοφλέβια χορήγηση. Δεν είναι απαραίτητο να τροποποιηθεί η καθημερινή δόση της φλουконаζόλης όταν αλλάζει η οδός χορήγησης και από ενδοφλέβια γίνεται από το στόμα.

Ενήλικες:

-Κολπική μονιλίαση (καντιντίαση): 150 mg σε μία εφάπαξ δόση.

- δακτυλιοειδής τριχοφυτία του σώματος/ βουβωνική τριχοφυτία: 50 mg μία φορά την ημέρα ή 150 mg μία φορά την εβδομάδα για 2-4 εβδομάδες.

Οι επιδράσεις αυτής της δόσης στα παιδιά δεν έχουν μελετηθεί.

-Μονιλίαση βλεννογόνων υμένων:

Στοματοφαρυγγική μονιλίαση: Κανονική καθημερινή δόση: 50 mg επί 7-14 ημέρες. Η διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής εξαρτάται από την κλινική ανταπόκριση.

Οισοφαγική μονιλίαση βλεννογόνων υμένων, μη διηθητική βρογχοπνευμονική μονιλίαση και καντιντουρία: Η κανονική δόση είναι 50 mg την ημέρα επί 14-30 ημέρες.

Σε βαριές και σε ιδιαιτέρως υποτροπιάζουσες περιπτώσεις η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 100 mg.

Συστηματική μονιλίαση:

Συνήθως, θα πρέπει να χορηγείται μία εφάπαξ δόση εφόδου των 400 mg την πρώτη ημέρα, έπειτα ακολουθείται από 200 mg μία φορά την μέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 400 mg μία φορά ημερησίως. Η διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής εξαρτάται από την κλινική ανταπόκριση, όμως συχνά μπορεί να συνεχιστεί για αρκετές εβδομάδες.

-Προφύλαξη ουδετεροπενικών ασθενών από λοιμώξεις με Candida:

400 mg μία φορά την ημέρα. Η προφύλαξη με φλουконаζόλη θα πρέπει να ξεκινάει έγκαιρα, πριν από την εμφάνιση της αναμενόμενης ουδετεροπενίας. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται για 7 ημέρες μετά από την αύξηση της τιμής των ουδετερόφιλων $> 1 \times 10^9 / l$.

Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς: Για λοιμώξεις κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας η συνηθισμένη δόση είναι 400 mg την πρώτη ημέρα και ακολούθως 200-400 mg μία φορά την ημέρα. Η διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής των κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων εξαρτάται από την κλινική ανταπόκριση, όμως συνήθως, για την κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα είναι τουλάχιστον 6 – 8 εβδομάδες.

Για την πρόληψη υποτροπής της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με AIDS, η φλουконаζόλη θα πρέπει να χορηγείται σε μία ημερήσια δόση των 100 – 200 mg.

Η διάρκεια της υποστηρικτικής θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς AIDS θα πρέπει να καθορίζεται προσεκτικά λόγω του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης ανθεκτικότητας στη φλουконаζόλη.

Παιδιατρική χρήση:

Οι κάψουλες είναι σίγουρα ακατάλληλες για παιδιά κάτω των 5-6 ετών, τα οποία δεν είναι σε θέση να πάρουν φάρμακα από το στόμα.

Όμοια όπως στις λοιμώξεις των ενηλίκων, η διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής βασίζεται στην κλινική και στη μυκητολογική ανταπόκριση. Η μέγιστη ημερήσια δόση των 400 mg δε θα πρέπει να υπερβαίνεται στα παιδιά. Η φλουκοναζόλη χορηγείται σε μία εφάπαξ δόση κάθε ημέρα.

Το Fluconazol Tiefenbacher δε θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 16 ετών εξαιρώντας τις περιπτώσεις στις οποίες δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία, της οποίας η αποτελεσματικότητα και σιγουριά δεν έχουν επαρκώς αποδειχθεί.

- Μονιλίαση βλεννογόνων υμένων: Η συνιστώμενη δοσολογία της φλουκοναζόλης είναι 3 mg/kg ημερησίως. Μία δόση εφόδου των 6 mg/kg πρέπει να χορηγείται την πρώτη ημέρα, ώστε να επιτυγχάνονται συντομότερα τα επίπεδα της σταθερής κατάστασης.
- Συστηματική λοίμωξη με Candida: Η συνιστώμενη δόση είναι 6-12 mg/kg ημερησίως, εξαρτώμενη από τη βαρύτητα της λοίμωξης.
- Προφύλαξη ουδετεροπενικών παιδιών από λοιμώξεις με Candida: 3-12 mg/kg ημερησίως σε εξάρτηση από το βαθμό και τη διάρκεια της ουδετεροπενίας (βλέπε τη δοσολογία των ενηλίκων).

Ηλικιωμένοι:

Ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία συνήθως λαμβάνουν την κανονική δόση. Η δοσολογία σε ασθενείς με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min.) δίνεται παρακάτω.

Ασθενείς (ενήλικες και παιδιά) με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας:

Η φλουκοναζόλη αποβάλλεται αμετάβλητη κυρίως με τα ούρα. Δεν απαιτείται καμία μεταβολή στη θεραπεία με μία εφάπαξ δόση. Για ασθενείς με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας η θεραπευτική αγωγή με πολλαπλές δόσεις των 50-400 mg χορηγούνται αρχικά, έπειτα η όποια ημερήσια δόση (εξαρτάται από τη θεραπευτική ένδειξη) θα πρέπει να βασίζεται στον πίνακα που ακολουθεί:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min.)	Ποσοστό της συνιστώμενης δόσης
> 50	100%
11-50 (χωρίς αιμοκάθαρση)	50%
Τακτική αιμοκάθαρση	100% μετά από κάθε αιμοκάθαρση

Τρόπος χορήγησης

Από το στόμα, οι κάψουλες θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρες, ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.

4.3 Αντενδείξεις

Το Fluconazol δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη φλουκοναζόλη, σε άλλα παράγωγα αζόλης ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Το Fluconazol δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και μεταβολίζονται μέσω του ενζύμου CYP3A4 όπως είναι: η σισαπρίδη, η αστεμιζόλη, η τερφεναδίνη, η πιμοζίδη και η κινιδίνη.

(βλέπε επίσης την παράγραφο 4.5 „Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης“).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σοβαρή ηπατική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου το θάνατο, έχουν αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις, κυρίως σε ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από σοβαρές ασθένειες. Δεν έχει παρατηρηθεί προφανή σχέση μεταξύ της ηπατοτοξικότητας και τη συνολική ημερήσια δόση της φλουκοναζόλης, τη διάρκεια της θεραπείας, το φύλο ή την ηλικία του ασθενή. Ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν μη φυσιολογικές τιμές στις ηπατικές δοκιμασίες ή σημαντικές αυξήσεις των αρχικών μη φυσιολογικών επιπέδων κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να παρακολουθούντα εντατικά. Τα οφέλη της

θεραπείας θα πρέπει να εκτιμούνται έναντι των κινδύνων ανάπτυξης σοβαρής ηπατικής βλάβης σε περίπτωση που η θεραπεία συνεχιστεί σε ασθενείς, στους οποίους οι τιμές των ηπατικών ενζύμων αυξάνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουκοναζόλη. Στις περισσότερες περιπτώσεις η ηπατική τοξικότητα είναι αντιστρεπτή εφόσον διακοπεί η θεραπεία.

Κάποιες αζόλες έχουν συσχετιστεί με παράταση του διαστήματος QT. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις ριπιδοειδούς ταχυκαρδίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουκοναζόλη. Και έως ότου δεν έχει επίσημα αποδειχθεί η συσχέτιση της φλουκοναζόλης με την παράταση του QT, η φλουκοναζόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν δυνητικά, προ – άρρυθμες συνθήκες όπως είναι:

- Συγγενής ή αποδεδειγμένη επίκτητη παράταση του QT
 - Μυοκαρδιοπάθεια, ιδιαίτερα όταν υπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια
 - Φλεβοκομβική βραδυκαρδία
 - Υπάρχουσες συμπτωματικές αρρυθμίες
 - Συνυπάρχουσα φαρμακευτική αγωγή, η οποία δε μεταβολίζεται με το ένζυμο CYP3A4, όμως είναι γνωστό ότι προκαλεί παράταση στο διάστημα QT (βλέπε παράγραφο 4.5)
- Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως είναι η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησαιμία και η υποασβεσταιμία θα πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με φλουκοναζόλη.

Παρατηρήθηκε ότι η αλοφαντρίνη παρατείνει το QT_c στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση και είναι υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A4. Δε συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης και αλοφαντρίνης.

Σπάνια, ασθενείς έχουν εκδηλώσει αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις, όπως είναι το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουκοναζόλη. Οι ασθενείς που πάσχουν από AIDS έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση στην εμφάνιση σοβαρών δερματικών αντιδράσεων σε πολλά φαρμακευτικά προϊόντα. Σε περίπτωση που εμφανιστεί κάποιο εξάνθημα κατά τη θεραπεία ενός ασθενή για μία επιπολής μυκητιασική λοίμωξη, το οποίο μετά από μελέτη αποδίδεται στη φλουκοναζόλη, τότε η θεραπεία με αυτό το σκεύασμα θα πρέπει να διακόπτεται. Σε περίπτωση που ασθενείς με διηθητικές /συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις εμφανίσουν εξανθήματα, αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται εντατικά και η φλουκοναζόλη να διακόπτεται εάν παρουσιαστούν φυσαλλιδώδεις βλάβες ή πολύμορφο ερύθημα.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα όπως η δυσανεξία γαλακτόζης, η έλλειψη λακτάσης ή η δυσασπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δε θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

Η δόση της φλουκοναζόλης πρέπει να μειώνεται όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι κάτω από 50 ml/min (βλέπε 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Σε περίπτωση που ενδείκνυται θεραπευτική αγωγή μεγάλης χρονικής διάρκειας γυναικών οι οποίες βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να μελετώνται κατάλληλες αντισυλληπτικές μέθοδοι. (βλέπε παράγραφο 4.6. Κύηση και γαλουχία).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι παρακάτω συνδυασμοί αντενδείκνυνται:

Σισαπρίδη (υπόστρωμα του CYP3A4): Υπάρχουν αναφορές καρδιακών επεισοδίων συμπεριλαμβανομένου της ριπιδοειδούς ταχυκαρδίας σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν φλουκοναζόλη σε συνδυασμό με σισαπρίδη. Η ταυτόχρονη θεραπεία με φλουκοναζόλη και σισαπρίδη, αντενδείκνυται.

Τερφεναμίδη (με δόσεις φλουκοναζόλης 400 mg και επάνω, υπόστρωμα του CYP3A4): Λόγω της εμφάνισης σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών, δευτερευόντως της παράτασης του διαστήματος QTc σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με προϊόντα αζόλων σε συνδυασμό με τερφεναμίδη, έχουν γίνει μελέτες των αλληλεπιδράσεων. Μία μελέτη με 200 mg φλουκοναζόλης την ημέρα, δεν έδειξε καμία παράταση του διαστήματος QTc. Άλλη μελέτη με 400 mg και 800 mg φλουκοναζόλη την ημέρα, έδειξε ότι τα 400 mg φλουκοναζόλης ή και παραπάνω ημερησίως, αυξάνουν σημαντικά τα επίπεδα τερφεναμίδης στο πλάσμα, όταν τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα λαμβάνονται συγχρόνως. Η ταυτόχρονη θεραπεία με τερφεναμίδη και δόσεις φλουκοναζόλης 400 mg ή παραπάνω, αντενδείκνυται. Σε δόσεις φλουκοναζόλης κάτω των 400 mg, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται εντατικά.

Αστεμιζόλη (υπόστρωμα του CYP3A4): Υπερβολικές δόσεις αστεμιζόλης έχουν οδηγήσει σε παράταση του διαστήματος QT και σε σοβαρές κοιλιακές αρρυθμίες, ριτιδοειδής ταχυκαρδία και σε καρδιακή ανακοπή. Η ταυτόχρονη θεραπεία με φλουκοναζόλη και αστεμιζόλη αντενδείκνυται, λόγω του ενδεχόμενου πρόκλησης σοβαρών ακόμη και μοιραίων καρδιακών επιπλοκών.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της φλουκοναζόλης:

Υδροχλωροθειαζίνη: Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων με υγιείς εθελοντές, οι οποίοι έλαβαν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και πολλαπλές δόσεις υδροχλωροθειαζίνης, οι συγκεντρώσεις φλουκοναζόλης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά 40%. Μία επίδραση αυτού του μεγέθους δε δίνει αφορμή για οποιαδήποτε μεταβολή της δόσης της φλουκοναζόλης σε ασθενείς οι οποίοι θεραπεύονται συγχρόνως και με διουρητικά, έστω και αν ο ιατρός θα πρέπει να είναι προσεκτικός όσον αφορά αυτή τη συσχέτιση.

Ριφαμπικίνη (επαγωγός του CYP450): Η ταυτόχρονη λήψη φλουκοναζόλης και ριφαμπικίνης έχει ως αποτέλεσμα μία μείωση της AUC (επιφάνεια που περικλείεται από την καμπύλη επιπέδου πλάσματος – χρόνου) κατά 25% και κατά 20% τη μείωση του χρόνου ημιζωής της φλουκοναζόλης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της αύξησης της δόσης σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα ριφαμπικίνη.

Επίδραση της φλουκοναζόλης στο μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων:

Η φλουκοναζόλη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P450 (CYP) ισοενζύμου 2C9 και μέτριος αναστολέας του ενζύμου CYP3A4. Εκτός από τις παρατηρημένες/ καταγεγραμμένες αλληλεπιδράσεις που αναφέρονται στον παρακάτω κατάλογο, υπάρχει ο κίνδυνος αύξησης της συγκέντρωσης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία μεταβολίζονται από το CYP2C9 ή το CYP3A4 στο πλάσμα (π.χ. αλκαλοειδή της ερυσιβόδους ολύρας, κινιδίνη) όταν αυτά χορηγούνται μαζί με φλουκοναζόλη. Επομένως, θα πρέπει να λαμβάνονται πάντοτε προστατευτικά μέτρα όταν χρησιμοποιούνται αυτοί οι συνδυασμοί και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η ενζυμοανασταλτική δράση της φλουκοναζόλης ενδέχεται να συνεχιστεί για 4-5 ημέρες μετά από το πέρας της θεραπείας με φλουκοναζόλη, αυτό οφείλεται στο μεγάλο χρόνο ημιζωής της φλουκοναζόλης.

Αλφαιντανίλη (υπόστρωμα του CYP3A4): Η ταυτόχρονη λήψη 400 mg φλουκοναζόλης και 20 mg/kg αλφαιντανίλης ενδοφλεβίως από υγιείς εθελοντές, αύξησε την AUC₁₀ της αλφαιντανίλης περίπου στο διπλάσιο και ελάττωσε την κάθαρση κατά 55%, πιθανόν λόγω της αναστολής του CYP3A4. Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται αυτοί οι συνδυασμοί, είναι πιθανό να απαιτείται μία προσαρμογή της δόσης.

Αμιτριπτυλίνη: Αρκετές αναφορές κλινικών περιπτώσεων περιγράφουν την εμφάνιση αύξησης της συγκέντρωσης της αμιτριπτυλίνης, και σημείων τρικυκλικής τοξικότητας όταν η αμιτριπτυλίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φλουκοναζόλη. Στην ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης με νοτριπτυλίνη, τον ενεργό μεταβολίτη της αμιτριπτυλίνης, έχει αναφερθεί ως επακόλουθο η αύξηση των επιπέδων νοτριπτυλίνης. Λόγω του κινδύνου της τοξικότητας της αμιτριπτυλίνης, θα πρέπει να δίδεται σημασία στην παρακολούθηση των επιπέδων αμιτριπτυλίνης και να γίνονται προσαρμογές τις δόσεις όταν είναι απαραίτητο.

Αντιπηκτικά (υπόστρωμα του CYP2C9): Η ταυτόχρονη λήψη φλουκοναζόλης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαρφαρίνη έδειξε παράταση του χρόνου προθρομβίνης πάνω από το διπλάσιο. Αυτό πιθανώς να οφείλεται σε μία αναστολή του μεταβολισμού της βαρφαρίνης μέσω του CYP2C9. Ο χρόνος προθρομβίνης πρέπει να παρακολουθείται εντατικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με παράγωγα κουμαρίνης.

Βενζοδιαζεπίνες (υπόστρωμα του CYP3A4): Η ταυτόχρονη λήψη φλουκοναζόλης 400 mg και μιδαζολάμης 7.5 mg από το στόμα αυξάνει την AUC της μιδαζολάμης και το χρόνο ημιζωής κατά 3.7 φορές και 2.2 φορές αντίστοιχα. Η καθημερινή χορήγηση 100 mg φλουκοναζόλης παράλληλα με 0.25 mg τριαζολάμης από το στόμα, αυξάνει την AUC της τριαζολάμης και το χρόνο ημιζωής κατά 2.5 φορές και 1.8 φορές αντίστοιχα. Έχει παρατηρηθεί ενισχυμένη και παρατεταμένη δράση της τριαζολάμης όταν ακολουθείται ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή με φλουκοναζόλη. Σε περίπτωση που είναι απαραίτητη η θεραπεία ασθενών με μία βενζοδιαζεπίνη συγχρόνως με φλουκοναζόλη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελάττωσης της δόσης της βενζοδιαζεπίνης, και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται εντατικά.

Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (υποστρώματα του CYP3A4): Κάποιοι διϋδροπυριδινικοί ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανόμενες τις: νιφεδιπίνη, ισραδιπίνη, νικαρδιπίνη, αμλοδιπίνη και φελοδιπίνη μεταβολίζονται μέσω του ενζύμου CYP3A4. Βιβλιογραφικές αναφορές έχουν καταγράψει έντονα περιφερικά οιδήματα και/ή αυξημένες συγκεντρώσεις του ανταγωνιστή ασβεστίου στον ορό κατά τη διάρκεια της παράλληλης χρήσης των ιτρακοναζόλης και φελοδιπίνη, ισραδιπίνη ή νιφεδιπίνη. Είναι δυνατό να υπάρχει αλληλεπίδραση και με τη φλουκοναζόλη.

Κελεκοξίβη (υποστρώματα του CYP2C9): Σε μία κλινική μελέτη, η ταυτόχρονη θεραπεία με φλουκοναζόλη 200 mg ημερησίως και κελεκοξίβη 200 mg προέκυψε σε 68% και σε 134% αύξηση της C_{max} και της AUC της κελεκοξίβης, αντίστοιχα. Πιστεύεται, ότι η αλληλεπίδραση οφείλεται στην αναστολή του μεταβολισμού της κελεκοξίβης μέσω του κυτοχρώματος P450 2C9. Συνιστάται η μείωση της δόσης της κελεκοξίβης στο ήμισυ σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και θεραπευτική αγωγή με φλουκοναζόλη.

Κυκλοσπορίνη (υπόστρωμα του CYP 3A4): Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με την κυκλοσπορίνη έχουν εμφανιστεί σε δόσεις φλουκοναζόλης των 200 mg και πάνω. Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη με ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και ελάμβαναν φλουκοναζόλη 200 mg ημερησίως και κυκλοσπορίνη 2.7 mg/kg/την ημέρα, παρουσιάστηκαν: μία αύξηση κατά 1.8 φορές της AUC της κυκλοσπορίνης και μία κατά 55% ελάττωση της κάθαρσης. Συνιστάται να ακολουθούνται οι συγκεντρώσεις πλάσματος της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με φλουκοναζόλη.

Διδανασίνη: Η ταυτόχρονη χορήγηση διδανασίνης και φλουκοναζόλης φαίνεται να είναι ασφαλής και έχει ελάχιστη επίδραση στη φαρμακοκινητική και δραστηριότητα της διδανασίνης. Ωστόσο, είναι σημαντικό να παρακολουθείται η απάντηση στη φλουκοναζόλη. Ενδεχομένως να ήταν ωφέλιμο να κλιμακώνεται η δόση της φλουκοναζόλης κάποιο χρονικό διάστημα πριν από τη χορήγηση της διδανασίνης.

Αλοφαντρίνη (υπόστρωμα του CYP3A4): Φάρμακα τα οποία αναστέλλουν το CYP3A4 οδηγούν σε αναστολή του μεταβολισμού της αλοφαντρίνης.

Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής (υποστρώματα του CYP2C9 ή του CYP3A4): Ο κίνδυνος μυοπάθειας αυξάνεται όταν η φλουκοναζόλη χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, οι οποίοι μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4, όπως είναι η ατορβαστατίνη και η σιμβαστατίνη, ή μέσω του CYP2C9, όπως είναι η φλουβαστατίνη. Μέχρι 200% ατομικές αυξήσεις στην επιφάνεια που περικλείεται από την καμπύλη επιπέδου πλάσματος – χρόνου (AUC) της φλουβαστατίνης είναι δυνατό να συμβούν ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ φλουβαστατίνης και φλουκοναζόλης. Καθίσταται η προσοχή όταν κρίνεται απαραίτητη η παράλληλη

χορήγηση φλουκοναζόλης και αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης. Λόγω του συνδυασμού ενδεχομένως να απαιτείται μία μείωση της δόσης των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται όσον αφορά σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας ή ραβδομύολυσης και τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης (CK). Η θεραπεία με τον αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης θα πρέπει να διακόπτεται, σε περίπτωση που τα επίπεδα της CK παρουσιάσουν αισθητή άνοδο, ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρξει υποψία μυοπάθειας ή ραβδομύολυσης.

Λοσαρτάνη (υποστρώματα του CYP2C9): Η φλουκοναζόλη αναστέλλει τη μετατροπή της λοσαρτάνης στον ενεργό μεταβολίτη της (E-3174), ο οποίος είναι υπεύθυνος για ένα μεγάλο μέρος του ανταγωνισμού στον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, πράγμα το οποίο συμβαίνει κατά τη θεραπευτική αγωγή με λοσαρτάνη. Ταυτόχρονη θεραπεία με φλουκοναζόλη ενδεχομένως να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις λοσαρτάνης και σε μειωμένες συγκεντρώσεις του ενεργού μεταβολίτη. Συνιστάται, οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αυτόν το συνδυασμό φαρμάκων να παρακολουθούνται με συνεχή έλεγχο όσον αφορά την υπέρτασή τους.

Αντισυλληπτικά από το στόματος: Δύο φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν διεξαχθεί με ένα από του στόματος σύνθετο αντισυλληπτικό και πολλαπλές δόσεις φλουκοναζόλης. 50 mg φλουκοναζόλης δεν επηρεάζουν καμία από τις ορμονικές συγκεντρώσεις, όμως 200 mg ημερησίως αυξάνουν την AUC της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης κατά 40 και 24%, αντίστοιχα. Συνεπώς, είναι σχεδόν αδύνατον οι πολλαπλές δόσεις φλουκοναζόλης σ' αυτά τα επίπεδα δόσεων να έχουν κάποια επιρροή στη δράση των σύνθετων αντισυλληπτικών από το στόματος.

Φαινυτοΐνη (υποστρώματα του CYP2C9): Η λήψη φλουκοναζόλης 200 mg ταυτόχρονα με φαινυτοΐνη 250 mg ενδοφλέβια, αυξάνει την AUC της φαινυτοΐνης κατά 75% και την C_{min} κατά 128 %. Σε περίπτωση που είναι απαραίτητο να χορηγηθούν ταυτόχρονα και οι δύο ουσίες, πρέπει να παρακολουθείται η συγκέντρωση της φαινυτοΐνης και η δόση της φαινυτοΐνης να προσαρμόζεται για να αποφεύγονται οι τοξικές συγκεντρώσεις.

Πρεδνιζόνη (υποστρώματα του CYP3A4): Ένας αποδέκτης ηπατικού μοσχεύματος, ο οποίος λάμβανε πρεδνιζόνη, παρουσίασε μία Αδισονική (Addison) κρίση μετά από τη διακοπή μίας θεραπείας τριών μηνών με φλουκοναζόλη. Η απομάκρυνση της φλουκοναζόλης πιθανώς, προκάλεσε μία αύξηση της ενεργότητας του CYP3A4, πράγμα το οποίο οδήγησε σε αυξημένη διάσπαση της πρεδνιζόνης. Ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν μεγάλης χρονικής διάρκειας θεραπεία με φλουκοναζόλη και πρεδνιζόνη θα πρέπει να παρακολουθούνται εντατικά όσον αφορά σημεία ανεπάρκειας επινεφριδίων όταν διακόπτεται η φλουκοναζόλη.

Ριφαμπουτίνη (υποστρώματα του CYP3A4): Υπάρχουν αναφορές που περιγράφουν αλληλεπιδράσεις κατά την ταυτόχρονη χορήγηση φλουκοναζόλης και ριφαμπουτίνης, οι οποίες οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα ριφαμπουτίνης στον ορό. Έχει αναφερθεί η εμφάνιση ραγοειδίτιδος (φλεγμονή του χοριοειδούς χιτώνα του οφθαλμού) σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φλουκοναζόλη και ριφαμπουτίνη. Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ριφαμπουτίνη και φλουκοναζόλη ταυτόχρονα, πρέπει να παρακολουθούνται εντατικά.

Σουλφονυλουρίες (υποστρώματα του CYP2C9): Έχει αποδειχθεί ότι η φλουκοναζόλη όταν χορηγείται ταυτόχρονα με σουλφονυλουρίες (χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδα, γλιπιζίδη και τολβουταμίδα), παρατείνει το χρόνο ημιζωής τους στο πλάσμα υγιών εθελοντών. Η φλουκοναζόλη και τα από του στόματος παράγωγα της σουλφονυλουρίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα σε διαβητικούς ασθενείς, όμως πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα εξέλιξης υπογλυκαιμίας και είναι απαραίτητο να παρακολουθούνται εντατικά τα επίπεδα γλυκόζης αίματος.

Τακρολίμους και σιρολίμους (υποστρώματα του CYP3A4): Η ταυτόχρονη λήψη φλουκοναζόλης και τακρολίμους 0.15 mg/kg δύο φορές ημερησίως, αυξάνει την C_{min} του τακρολίμους κατά 1.4 και 3.1 φορές με δόσεις φλουκοναζόλης των 100 mg και 200 mg, αντίστοιχα. Έχει αναφερθεί νεφροτοξικότητα σε ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα φλουκοναζόλη και τακρολίμους. Αν και δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες των αλληλεπιδράσεων της φλουκοναζόλης με το σιρολίμους, είναι αναμενόμενο να παρουσιαστεί όμοια αλληλεπίδραση όπως με το τακρολίμους. Ασθενείς οι οποίοι

λαμβάνουν ταυτόχρονα τακρολίμους ή σιρολίμους και φλουκοναζόλη, πρέπει να παρακολουθούνται εντατικά όσον αφορά τα επίπεδα πλάσματος του τακρολίμους/ σιρολίμους και την τοξικότητα.

Θεοφυλλίνη: Η λήψη φλουκοναζόλης 200 mg για 14 ημέρες έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της μέσης πλασματικής κάθαρσης της θεοφυλλίνης κατά 18%. Ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με υψηλές δόσεις θεοφυλλίνης, ή έχουν κάποιον άλλο λόγο να έχουν σε αυξημένο κίνδυνο από την τοξικότητα της θεοφυλλίνης, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουκοναζόλη και οι δόσεις της θεοφυλλίνης, εάν είναι απαραίτητο θα πρέπει να προσαρμόζονται.

Τριμετρεξάτη: Η φλουκοναζόλη ενδεχομένως να αναστέλλει το μεταβολισμό της τριμετρεξάτης, και να οδηγεί έτσι σε αυξημένες συγκεντρώσεις τριμετρεξάτης στο πλάσμα. Σε περίπτωση που ο συνδυασμός δε μπορεί να αποφευχθεί, θα πρέπει να παρακολουθούνται εντατικά τα επίπεδα της τριμετρεξάτης στον ορό και η τοξικότητα.

Ζιδοβουδίνη: Μελέτες των αλληλεπιδράσεων έδειξαν αυξημένη την AUC της ζιδοβουδίνης κατά περίπου 20% και 70% όταν λαμβάνεται ταυτόχρονα με φλουκοναζόλη 200 mg ή 400 mg ημερησίως, αντίστοιχα, πιθανών λόγω αναστολής της γλυκουρονιδιασης. Ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν αυτόν το συνδυασμό πρέπει να παρακολουθούνται όσον αφορά τις παρενέργειες τις οποίες σχετίζονται με τη ζιδοβουδίνη

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία παρατείνουν το διάστημα QT: Αναφορές κλινικών περιπτώσεων δείχνουν ότι η φλουκοναζόλη έχει ενδεχομένως την τάση να επάγει την παράταση του QT προκαλώντας έτσι σοβαρή καρδιακή αρρυθμία. Ασθενείς οι οποίοι θεραπεύονται ταυτόχρονα με φλουκοναζόλη και άλλα φάρμακα τα οποία παρατείνουν το διάστημα QT θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, έως ότου δε μπορεί να αποκλειστεί μία αθροιστική δράση.

Αμφοτερικίνη B: Σε in vitro και in vivo μελέτες με πειραματόζωα βρέθηκε ανταγωνισμός μεταξύ της αμφοτερικίνης B και των παραγώγων αζόλης. Ο μηχανισμός δράσης της ιμιδαζόλης είναι να αναστέλλει τη σύνθεση της εργοστερόλης στις μυκητιακές κυτταρικές μεμβράνες. Η αμφοτερικίνη B δρα μέσω τη σύνδεση των στερολών στην κυτταρική μεμβράνη και μεταβάλλοντας τη διαπερατότητα της μεμβράνης. Οι κλινικές επιδράσεις αυτού του ανταγωνισμού είναι άγνωστες μέχρι σήμερα, και μία όμοια δράση είναι δυνατό να συναντάται και με το λιπιδικό (χοληστερυλο – θειϊκό) σύμπλεγμα αμφοτερικίνης B.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έδειξαν ότι δεν παρουσιάζεται κλινικά σημαντική μεταβολή στην απορρόφηση της φλουκοναζόλης όταν χρησιμοποιείται από το στόμα σε σχέση με το φαγητό, τη σιμετιδίνη, τα αντιόξινα ή μετά από ολοσωματική ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με μεταμόσχευση μυελού των οστών.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Τα δεδομένα από αρκετές εκατοντάδες έγκυες γυναίκες οι οποίες θεραπεύτηκαν με κανονικές δόσεις φλουκοναζόλης (κάτω από 200 mg/την ημέρα), χορηγούμενη ως μία μοναδική ή επαναλαμβανόμενη δόση κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου δεν έδειξε ανεπιθύμητες ενέργειες που να αφορούν το έμβρυο.

Υπάρχουν αναφορές πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών (συμπεριλαμβανομένου: βραχυκεφαλία, δυσπλασία ωτών, γιγαντιαία πρόσθια πηγή, κύρτωση του μηριαίου και κερκίδο – βραχιονική συνοστέωση) σε παιδιά των οποίων οι μητέρες θεραπεύτηκαν για 3 μήνες ή και περισσότερο με υψηλές δόσεις φλουκοναζόλης (400-800 mg/την ημέρα) για κοκκιδιοειδομύκωση. Η σχέση μεταξύ αυτών των δράσεων και της φλουκοναζόλης είναι ασαφής.

Μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα έδειξαν τερατογόνο δράση (βλέπε παράγραφο 5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια).

Η Φλουκοναζόλη σε καθιερωμένες δόσεις και για μικρής χρονικής διάρκειας θεραπεία, δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εάν δεν είναι απολύτως απαραίτητο. Η φλουκοναζόλη σε υψηλές δόσεις και/ ή για παρατεταμένη χορήγηση δεν επιτρέπεται να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός στις απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις.

Η φλουκοναζόλη περνάει στο μητρικό γάλα σε αντιληπτές συγκεντρώσεις, χαμηλότερες από αυτές του πλάσματος. Ο θηλασμός είναι δυνατό να συνεχιστεί μετά από μία μοναδική καθιερωμένη δόση φλουκοναζόλης των 200 mg ή λιγότερο. Ο θηλασμός δε συνιστάται μετά από επαναλαμβανόμενη χρήση ή μετά από υψηλή δόση φλουκοναζόλης.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η φλουκοναζόλη δεν έχει καμία ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της οδήγησης οχημάτων ή του χειρισμού μηχανημάτων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι είναι δυνατό σποραδικά να παρουσιαστούν ίλιγγοι ή επιληπτικοί παροξυσμοί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι παρακάτω σχετικές με τη θεραπευτική αγωγή ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρουσιαστεί σε 4,048 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν φλουκοναζόλη για 7 ή και περισσότερες ημέρες σε κλινικές δοκιμασίες:

Συστήματα οργάνων	Πολύ συνηθισμέ-νες >1/10	Συνηθισμένες >1/100, <1/10	Ασυνήθιστες >1/1,000, <1/100	Σπάνιες >1/10,000, <1/1,000	Πολύ σπάνιες <1/10,000
Γενικά			κόπωση, αδιαθεσία, αδυναμία, πυρετός		
Κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα		κεφαλαλγία	σπασμοί, ζαλάδες, παραισθησία, τρόμος, ίλιγγος		
Δέρμα και επιμήκεις δομές		Δερματικό εξάνθημα	Κνησμός	Αποφολι-δωτική δερματική διαταραχή (Σύνδρομο Stevens-Johnson)	
Γαστρεντερικό		Ναυτία και έμετοι κοιλιακά άλγη, διάρροια	ανορεξία, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, μετεωρισμός		
Μυοσκελετικό			Μυαλγία		
Αυτόνομο νευρικό σύστημα			ξηροστομία, αυξημένη εφίδρωση		
Ψυχιατρικό			Αϋπνία, υπνηλία		
Ήπαρ και σύστημα χοληφόρων		Κλινικά σημαντική αύξηση των AST, ALT και	Χολόσταση, ηπατοκυτταρική βλάβη, ίκτερος	Ηπατική νέκρωση	

Συστήματα οργάνων	Πολύ συνηθισμέ-νες >1/10	Συνηθισμένες >1/100, <1/10	Ασυνήθιστες >1/1,000, <1/100	Σπάνιες >1/10,000, <1/1,000	Πολύ σπάνιες <1/10,000
		αλκαλικής φωσφατάσης	κλινικά σημαντική αύξηση της ολικής χολερυθρίνης		
Ειδικές αισθήσεις			Αλλοίωση της γεύσης		
Αιμοποιητικό και λεμφατικό			Αναιμία		
Ανοσοποιητικό				Αναφυλαξία	

Κλινικές παρενέργειες παρουσιάζονται συχνότερα σε ασθενείς μολυσμένους με HIV (21%) απ' ότι σε ασθενείς που δεν είναι μολυσμένοι με HIV (13%). Ωστόσο, ο τρόπος εκδήλωσης των παρενεργειών σε μολυσμένους και μη μολυσμένους με HIV ασθενείς ήταν ο ίδιος.

Επιπρόσθετα, παρουσιάστηκαν οι παρακάτω παρενέργειες υπό συνθήκες, υπό τις οποίες είναι αμφίβολη μία αιτιολογική συσχέτιση (π.χ. ανοιχτές δοκιμασίες, μαρτυρίες μετά από τη χρήση):

Συστήματα οργάνων	Πολύ συνηθισμέ-νες >1/10	Συνηθισμένες >1/100, <1/10	Ασυνήθιστες >1/1,000, <1/100	Σπάνιες >1/10,000, <1/1,000	Πολύ σπάνιες <1/10,000
Κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα				επιληπτικοί παροξυσμοί	
Δέρμα και επιμήκεις δομές				Αλωπεκία	Αποφολι-δωτική δερματική διαταραχή (Σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερματική νεκρόλυση) πολύμορφο εξιδρωματικό ερύθημα
Ήπαρ και σύστημα χοληφόρων				Ηπατική ανεπάρκεια ηπατίτιδα ηπατική νέκρωση	
Ανοσοποιητικό					Αναφυλαξία , αγγειοοίδημα, οίδημα προσώπου και κνησμός
Αιμοποιητικό και λεμφατικό				λευκοπενία, συμπεριλαμβανο-μένου ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταρ-αιμία, θρομβοκυτταροπε-νία	
Μεταβολικό				Υπερχοληστερολ-αιμία, υπερτριγλυκεριδ- υποκαλιαιμία	

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία είναι συμπτωματική με υποστηρικτικά μέτρα και πλύση στομάχου εάν είναι απαραίτητο. Η φλουκοναζόλη αποβάλλεται κυρίως με τα ούρα. Η προκλητή

αυξημένη διούρηση, πιθανών να αυξάνει το ρυθμό απομάκρυνσης. Η αιμοκάθαρση για 3 ώρες ελαττώνει τα επίπεδα του πλάσματος κατά περίπου 50%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, παράγωγα τριαζόλης.

Κωδικός ATC: J02AC01

Η φλουκοναζόλη είναι ένα παράγωγο τριαζόλης με μυκοστατική δράση, το οποίο αναστέλλει ειδικά τη σύνθεση της εργοστερόλης των μυκήτων, πράγμα το οποίο πιστεύεται ότι προκαλεί βλάβες εντός της κυτταρικής μεμβράνης. Η φλουκοναζόλη έχει υψηλή ειδικότητα για τα μυκητιακά ένζυμα του κυτοχρώματος P-450. Δόσεις φλουκοναζόλης 50mg ημερησίως για 28 ημέρες δε φαίνεται να επηρεάζουν τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό των ανδρών ή τη συγκέντρωση των στεροειδών των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία.

Το φάσμα εφαρμογής συμπεριλαμβάνει έναν αριθμό παθογόνων συμπεριλαμβανομένου είδη *Candida albicans* και *non-Candida albicans*, είδη *κρυπτόκοκκου* και *δερματόφυτα*. Η *Candida krusei* είναι ανθεκτική στη φλουκοναζόλη. Σαράντα τοις εκατό της *Candida glabrata* αρχικά είναι ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη. Λοιμώξεις οι οποίες οφείλονται σε είδη *Aspergillus* δεν πρέπει να θεραπεύονται με φλουκοναζόλη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Η φλουκοναζόλη απορροφάται καλά μετά από τη λήψη από του στόματος. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι πάνω από 90 %. Η από του στόματος απορρόφηση δεν περιορίζεται με τη λήψη τροφής. Η μέγιστη συγκέντρωση ανοχής του πλάσματος εκτείνεται για 0.5 – 1.5 ώρες μετά από τη λήψη της δόσης. 90% του επιπέδου της σταθερής κατάστασης εκτείνεται 4-5 ημέρες μετά από τη δοσολογία μία φορά ημερησίως.

Η συγκέντρωση του πλάσματος είναι ανάλογη της δόσης. Μετά από τη χορήγηση 200 mg φλουκοναζόλης, η C_{max} είναι περίπου 4.6 mg/l και η συγκέντρωση του πλάσματος στη σταθερή κατάσταση μετά από 15 ημέρες είναι περίπου 10 mg/l. Μετά από τη χορήγηση 400 mg φλουκοναζόλης, η C_{max} είναι περίπου 9 mg/l και η συγκέντρωση του πλάσματος στη σταθερή κατάσταση μετά από 15 ημέρες είναι περίπου 18 mg/l.

Η λήψη διπλάσιας δόσης την πρώτη ημέρα έχει ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις πλάσματος, περίπου 90% της σταθερής κατάστασης τη δεύτερη ημέρα.

Κατανομή: Ο όγκος κατανομής αντιστοιχεί στο ολικό ύδωρ του σώματος. Η σύνδεση πρωτεϊνών στο πλάσμα είναι χαμηλή (11-12%).

Η συγκέντρωση στο σίελο αντιστοιχεί στη συγκέντρωση πλάσματος. Σε ασθενείς με μυκητιασική μηνιγγίτιδα, η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι περίπου το 80% της αντίστοιχης συγκέντρωσης πλάσματος.

Στην κερατίνη στιβάδα, την επιδερμίδα – το χόριο και στον εξωκρινή ιδρώτα παρουσιάζονται υψηλότερες συγκεντρώσεις φλουκοναζόλης σε σύγκριση με αυτές του ορού. Η φλουκοναζόλη συσσωρεύεται στην κερατίνη στιβάδα. Σε μία δόση 150 mg μία φορά εβδομαδιαίως η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης στην κερατίνη στιβάδα ήταν μετά από 2 δόσεις 23.4 μg/g και 7 ημέρες μετά από τη δεύτερη δόση ήταν ακόμη 7.1 μg/g.

Αποβολή: Η φλουκοναζόλη αποβάλλεται κυρίως δια μέσου των νεφρών. Περίπου το 80% της ληφθείσας δόσης αποβάλλεται με τα ούρα σε μη μεταβολισμένη μορφή. Η κάθαρση της φλουκοναζόλης είναι ανάλογη της κάθαρσης κρεατινίνης. Δεν έχουν παρουσιαστεί μεταβολίτες στην κυκλοφορία.

Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι περίπου 30 ώρες.

Τα παιδιά αποβάλουν τη φλουκοναζόλη συντομότερα απ' ότι οι ενήλικες. Ο χρόνος ημιζωής στα παιδιά και τους εφήβους από 5-15 ετών είναι μεταξύ 15.2-17.6 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικά δεδομένα από συμβατικές μελέτες που αφορούν την επαναλαμβανόμενη δόση / γενική τοξικότητα, τοξικότητα των γονάδων ή την καρκινογόνο δράση δεν υποδεικνύουν ειδικές πηγές κινδύνου για τον άνθρωπο, οι οποίες δεν έχουν ήδη εξεταστεί σε άλλες παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Σε μελέτες αναπαραγωγής τοξικότητας σε αρουραίους αναφέρονται: αυξημένη συχνότητα υδρονέφρωσης και επέκταση στη νεφρική πύελο όπως επίσης και αύξηση της εμβρυϊκής θνησιμότητας. Σημειώθηκε μία αύξηση σε ανατομικές αποκλίσεις και καθυστερημένη οστεοποίηση, όπως επίσης και παράταση τοκετού και δυστοκία. Σε μελέτες αναπαραγωγής τοξικότητας σε κουνέλια, καταγράφηκαν αποβολές.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οι κάψουλες περιέχουν:

άμυλο αραβοσίτου
κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
sodium laurilsulphate
στεαρικό μαγνήσιο

Περίβλημα κάψουλας:

ζελατίνη
patent blue V (E131)
διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Οι κάψουλες των 200 mg περιέχουν και αζωρουμπίνη (E122).

Μελάνι εκτύπωσης:

50mg κάψουλες:
γομαλάκα
αιθάλη E153

100 mg και 200 mg κάψουλες:

γομαλάκα
αιθάλη E153 (μόνο μαύρο μελάνι)
διοξείδιο του τιτανίου E171 (μόνο λευκό μελάνι)

150mg κάψουλες:

γομαλάκα
αιθάλη E153 (μόνο μαύρο μελάνι)
ερυθροζίνη E127 (μόνο ερυθρό μελάνι)
λαμπρό κυανό E133 (μόνο μπλε μελάνι)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσεται πάνω από 25 °C. Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Οι κάψουλες συσκευάζονται σε blisters PVC/PVdC/μεμβράνης αλουμινίου.

Μεγέθη συσκευασίας:

Περιγραφή και συσκευασία

50 mg κάψουλες: 3, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50 και 100 κάψουλες

100 mg κάψουλες: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 και 100 κάψουλες

150 mg κάψουλες: 1, 2, 4, 6, 10 και 20 κάψουλες.

200 mg κάψουλες: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 και 100 κάψουλες.

Ενδέχεται να μη διαθέτονται στην αγορά όλα τα μεγέθη συσκευασιών.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού, και απόρριψη (εάν προβλέπεται)

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ALFRED E. TIEFENBACHER (ΕΠΕ & Σια)

Van-der-Smissen-Str. 1

D-22067 Hamburg

Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΑΤΑΧΩΡΗΣΗΣ ΣΤΟ ΚΟΙΝΟΤΙΚΟ ΜΗΤΡΩΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ